

69. und 70. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel am 18. November 2004 und 28. April 2005 in Berlin

Tagungsbericht vom 28. Februar 2006

Die Beratungsergebnisse der Kosmetikkommission geben den aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel wieder und bilden somit auch eine Grundlage für Entscheidungen im Rahmen der Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung sowie der Länderüberwachungsbehörden auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel. In ihrer 69. und 70. Sitzung hat sich die Kommission mit Anwendungsempfehlungen für Sonnenschutzmittel, dem Einsatz von Nanotechnologie und dem Antimykotikum Ketoconazol in kosmetischen Mitteln sowie mit Substanzen, die in Produkten für die Nagelmodellage verwendet werden, befasst.

Am 18. November 2004 und 28. April 2005 fanden die 69. und 70. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Berlin statt.

Im Mittelpunkt der Beratungen standen u.a. folgende Themenkreise:

1. Empfehlungen für die Anwendung von Sonnenschutzmitteln und deklarierter Sonnenschutz
2. Nanotechnologie und Lichtschutz
Spezielle Aspekte zu Untersuchungen und Ergebnissen beim Einsatz von nanopartikulärem Material in kosmetischen Mitteln: Zinkoxid (ZnO) und Titandioxid (TiO₂)
3. Ketoconazol in kosmetischen Mitteln
4. Systeme zur Nagelmodellage

1 Empfehlungen für die Anwendung von Sonnenschutzmitteln und deklarierter Sonnenschutz

Um den Anwender von Sonnenschutzmitteln möglichst umfassend vor den schädigenden Auswirkungen des Sonnenlichts zu schützen, hat die European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association (Comité de Liaison des Associations Européennes de l'Industrie de la Parfumerie, des Produits Cosmétiques et de Toilette European, COLIPA) in ihrer Empfehlung Nr. 13 (1) folgende neue Anwendungshinweise für Sonnenschutzmittel herausgegeben, die auf die Verpackungen aufgedruckt werden sollen:

- Intensive Mittagssonne vermeiden
- Vor dem Sonnen auftragen
- Wiederholt anwenden

Entgegen den bisherigen Hinweisen wird jetzt nicht mehr empfohlen, Lichtschutzmittel 20 Minuten vor dem Sonnenbaden aufzutragen. Für eine Wartezeit von 20 Minuten bis zum Erreichen des Lichtschutzes sahen die Experten keine wissenschaftliche Grundlage. Allerdings ist davon auszugehen, dass sich Sonnenschutzmittel nach Auftragen noch weiter auf der Haut verteilen und somit ein gleichmäßigerer Schutz entstehen kann. Durch Schwitzen und Abrieb wird jedoch im Laufe der Zeit Sonnenschutzmittel abgetragen, was wiederum zu einem verringerten Schutz führt.

Auch der Hinweis, dass der angegebene Lichtschutzfaktor und damit die Dauer des täglichen Aufenthaltes in der Sonne durch mehrfache Anwendung nicht verändert werden kann,

entfällt. Es soll der Eindruck vermieden werden, dass nach wiederholtem Auftragen die Aufenthaltsdauer in der Sonne verlängert werden kann. Da Lichtschutz durch Mehrfachanwendung nicht erhöht werden kann, wird von den Experten die Empfehlung, Sonnenschutzmittel wiederholt anzuwenden, begrüßt. Vorgeschlagen wurde die ergänzende Formulierung: „Wiederholt auftragen, um den Lichtschutz aufrecht zu erhalten.“

Ferner wurde über die Bestimmung und Deklaration des Lichtschutzfaktors (LSF) diskutiert. Der deklarierte Sonnenschutz wird unter Anwendungsbedingungen in der Regel nicht erreicht. Bisher galt, dass bezüglich der Vermeidung von Sonnenbrand (Erythem) die Aufenthaltsdauer bei Verwendung von Sonnenschutzmitteln um den deklarierten LSF verlängert werden konnte (z.B. von 5 auf 50 Minuten bei einem Produkt mit LSF 10). Dies hat sich in den letzten Jahren sowohl bei den Verbrauchern als auch bei Hautärzten eingepreßt und den Umgang mit Sonnenschutzmitteln weitgehend bestimmt. Problematisch hierbei ist, dass bei der Bestimmung des LSF in vivo das Sonnenschutzmittel in einer Menge von 2 mg pro cm² Hautoberfläche aufgetragen wird. Dies entspricht einer jeweiligen Auftragsmenge von 18 g Formulierung bei Ganzkörperapplikation bzw. einer Körperoberfläche von 18.000 cm². Grundlage dieser Berechnung bildet die Notes of Guidance for the Testing of cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, Oct. 2003. (2)

Verbraucher tragen unter Anwendungsbedingungen lediglich 0,5 bis 1 mg pro cm² Hautoberfläche auf und erreichen somit den deklarierten Schutzfaktor in der Regel nicht. Daher erlaubt der LSF in seiner derzeitigen Form zwar, Produkte miteinander zu vergleichen, lässt aber nur bedingt und indirekt Aussagen über den Lichtschutz bei einer verlängerten Verweildauer in der Sonne zu. Von der Kosmetik-Kommission wurde daher eine entsprechende Information der Verbraucher empfohlen. Es ist allerdings zu bedenken, dass Veränderungen des Verbraucherverhaltens nur über lange Zeiträume und durch intensive Aufklärung zu erzielen sind. Das BfR hatte bereits 2003 darauf hingewiesen, dass der deklarierte Sonnenschutz auch unter Anwendungsbedingungen erreicht werden sollte. Dies ließe sich z.B. durch einen Korrekturfaktor oder die Angabe der prozentualen Filterung des entsprechenden Absorptionsspektrums erreichen. Vom Committee of Experts on Cosmetic Products des Europarates wird derzeit eine Resolution zu Sonnenschutzmitteln mit Hinweisen für Verbraucher und der Deklaration des UV-Schutzes erarbeitet.

Um die gesundheitliche Unbedenklichkeit zugelassener UV-Filter zu gewährleisten, muss u.a. ein Sicherheitsabstand (Margin of Safety, MoS) von mindestens 100 zwischen der Exposition des Verbrauchers und der Dosis ohne Wirkung (NOAEL) einer 90-Tage-Toxizitätsstudie bei Versuchstieren eingehalten werden. Die Exposition wird durch Hautpenetrationsstudien in vitro ermittelt. Im Hinblick auf eine Mehrfachapplikation von Sonnenschutzmitteln ist darauf zu achten, dass bei den Hautpenetrationsstudien der entsprechende UV-Filter bzw. das Sonnenschutzmittel im Überschuss aufgetragen werden und die absolute Penetrationsrate angegeben wird, um diesen Anwendungsbedingungen Rechnung zu tragen.

Verbindliche Aussagen zur Wasserfestigkeit von Lichtschutzfilterformulierungen konnten in diesem Zusammenhang noch nicht getroffen werden. Hierzu gibt es unterschiedliche Bestimmungsmethoden, die noch nicht weltweit abgestimmt sind. Im allgemeinen wird die Wasserfestigkeit von Lichtschutzfiltersubstanzen nach genau definierter Wasserbelastung (Wasserzusammensetzung und Temperatur) bestimmt und mit dem „trockenen“ (vor dem Baden) LSF verglichen. Produkte gelten in der Regel als wasserfest, wenn sie 50 % der „trockenen“ Lichtschutzwirkung aufweisen. Nur Produkte, die auf Wasserfestigkeit geprüft wurden, dürfen den Aufdruck tragen.

Da man sich bisher noch nicht auf eine einheitliche Prüfmethode geeinigt hat, wird die Diskussion zu einem späteren Zeitpunkt aufgegriffen.

Von der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel werden daher folgende Anwendungshinweise vorgeschlagen:

- Intensive Mittagssonne vermeiden
- Vor dem Sonnen auftragen
- Wiederholt auftragen, um den Lichtschutz aufrecht zu erhalten

Diese Empfehlungen sollten in die nationale Kosmetikverordnung und die EU-Richtlinie aufgenommen werden, um eine europaweit einheitliche Formulierung zu gewährleisten.

2 Nanotechnologie und Lichtschutz

2.1 Spezielle Aspekte zu Untersuchungen und Ergebnissen beim Einsatz von nanopartikulärem Material in kosmetischen Mitteln: Zinkoxid und Titandioxid

Die Nanotechnologie hat inzwischen Einzug in viele Bereiche des Lebens und der Umwelt gehalten. Mit der Verwendung neuer Materialien, deren Partikel kleiner als 100 nm sind, erhalten die Materialien in diesem Bereich neue Eigenschaften und Einsatzmöglichkeiten. Damit kann das Auftreten bisher unbekannter gesundheitlicher Risiken verbunden sein (3) (4) (6).

Besorgnis bereiten insbesondere Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen an Ratten und deren Bewertung zur inhalativen Toxizität (5) und weiterer vermuteter toxikologischer Eigenschaften von Nanopartikeln im Organismus. Auch bei Einsatz im Lebensmittel- oder Arzneimittelbereich und bei Verwendung in kosmetischen Mitteln sind durch mögliche Veränderung der pharmakokinetischen Eigenschaften und somit der systemischen Verfügbarkeit der nanotechnologisch hergestellten Stoffe Risikobewertungen zum gesundheitlichen Schutz des Verbrauchers unter diesen neuen Aspekten vorzunehmen.

Auf nationaler und internationaler Ebene wird die Erforschung der Eigenschaften von Nanopartikeln zur Zeit aktiv vorangetrieben. Beteiligt sind weltweit Forschungs- und Arbeitsgruppen der EU-Gremien, Ministerien der Länder, der Industrie, der Environmental Protection Agency (EPA) sowie der Food and Drug Administration (FDA) der USA und des BfR.

Auch in der vorläufigen Kommission für Kosmetische Mittel hat die Meinungsbildung zu Einsatzmöglichkeiten von Nanopartikeln in kosmetischen Mitteln begonnen. Für die physikalischen UV-Filter-Pigmente ZnO (Siehe Tagungsbericht der 67. und 68. Sitzung der vorläufigen Kommission für Kosmetische Mittel) und TiO₂ konnte eine vorläufige Risikobewertung vorgenommen werden (7).

Aufgrund von In-vitro-Penetrationsuntersuchungen an dermatomierter Schweinehaut sollte festgestellt werden, ob nanotechnologisch hergestellte UV-Filter-Pigmente bei Hautapplikation andere Eigenschaften aufweisen als konservativ hergestellte Festpartikel. Die Untersuchungen wurden mit Standardformulierungen (Öl/Wasser) durchgeführt, die marktrelevanten Sonnenschutzprodukten, die ZnO und TiO₂ als UV-Filter-Pigmente enthalten, entsprechen. Die noch nicht publizierten Studien wurden gemäß OECD TG 428 Guideline und Notes of Guidance, SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products) 2003, in den Jahren 2004 und 2005 durchgeführt.

In der Formulierung lagen sowohl Primärpartikel als auch Agglomerate vor. Die Größe der Primärpartikel betrug für ZnO ca. 40-60 nm; die Agglomerate lagen in der Größenordnung von ca. 200-500 nm. Die Konzentration von ZnO betrug 10 %. In der Rezeptur der Testformulierung wurden für mikronisiertes TiO₂ verschiedene Coatingmaterialien verwendet, u.a. um eine unzulässige Aggregation mit weiteren Inhaltstoffen der Formulierung zu verhindern und die optischen Eigenschaften zu verbessern. Gecoated wurde mit Silica und Methicon bzw. nur mit Methicon. Die Primärteilchengröße betrug 30-60 x 10 nm, die Aggregate lagen in der Größenordnung von 200-1000 nm. Die eingesetzte Konzentration von TiO₂ betrug ebenfalls 10 %.

Gearbeitet wurde in beiden Untersuchungen mit Franz-Diffusions-Zellen mit wässriger 5 %iger BSA-Lösung (bovines Serum-Albumin) als Rezeptor-Medium, unter semi-okklusiven und placebo-kontrollierten (Vehikel) Bedingungen. Die Auftragsdosis betrug ca. 4 mg/cm² (360 µg Zn/cm² bzw. 240 µg Ti/cm²). Die Applikationsdauer betrug 24 Stunden. Am Ende der Applikationszeit wurden nach Tape-Stripping die Proben in Serien untersucht und die Analytik von Zn/Ti mit Atomabsorptionspektrometrie durchgeführt. Die Bestimmungsgrenze lag bei 0,3 µg Zn oder Ti per Probe und bei ca. 0,1 % der Dosis.

Als Zielp Parameter wurden die Wiederfindungsraten (Massenbilanz) bestimmt und die Penetrationskinetik untersucht.

Die mittlere Gesamtwiederfindungsrate betrug für Zn 102-107 % der applizierten Dosis. Bereits auf den ersten 5 Tape-Strips wurde die gesamte Applikationsmenge wiedergefunden. Der Gehalt von Zn in der Haut und im Rezeptormedium lag in der Größenordnung des Hintergrunds bei ca 1 % der Dosis, da Zn für Säuger essentiell ist. Die Absorptionskurven von Zn in der Rezeptorflüssigkeit und von Kontrollen sind mit ZnO behandelter Haut kongruent.

Für TiO₂ betrug die mittlere Wiederfindungsrate 98-100 % bzw. 86-93 % der applizierten Dosis. In der Waschflüssigkeit wurde die gesamte Applikationsmenge wiedergefunden. Der Gehalt von Ti in der Haut lag an der Erfassungsgrenze. Im Rezeptormedium war Ti nicht detektierbar.

Aus bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Untersuchungen zur perkutanen Adsorption von Festpartikeln geht hervor, dass sie die Haut nicht durchdringen und somit systemisch nicht verfügbar werden. Auch Nanopartikel sind im kosmetischen Bereich im allgemeinen auf der Haut nicht frei verfügbar, da sie schnell auf der Hautoberfläche Aggregate und Agglomerate bilden, die die Hautschichten nicht durchdringen können und somit nicht in den Organismus gelangen. Eine befürchtete inhalative Aufnahme dieser auf der Haut bzw. im Haarfollikel verbleibenden Molekülverbände ist bei diesen Formulierungen unwahrscheinlich, da sie für den Menschen nicht lungengängig sind.

Die Kommission kam bei ihrer Beratung zu folgenden vorläufigen Ergebnissen:

- Verschiedene Untersuchungen zur Hautpenetration konnten zeigen, dass weder Ti- oder UF (ultrafein) TiO₂-Partikel, noch Zn- oder UF ZnO-Partikel in Sonnenschutzmitteln die Hornschicht der Haut zu durchdringen vermögen. Nanopartikel sind zu groß für einen passiven Transport durch die Haut und damit wird eine dermale Absorption unwahrscheinlich. Ultrafeine Partikel verbleiben in den oberen Schichten des Stratum corneum (8) (9) (10) (11).
- Biologische Eigenschaften von Nanopartikeln sind nicht zwangsläufig anders einzuschätzen als die von größeren Teilchen. Die toxikologischen Eigenschaften der Nanopartikel werden von Wasserlöslichkeit und Persistenz beeinflusst.

- Eine Risikobewertung nanotechnologisch hergestellter kosmetischer Mittel sollte immer eine Fall zu Fall Entscheidung sein in Abhängigkeit von den Expositionsbedingungen wie Applikationsweg, Dosis und dem verwendeten Vehikel.

Aus den aktuellen Untersuchungen an dermatomierter Schweinehaut mit nanotechnologisch hergestellten physikalischen UV-Filtersubstanzen ZnO und TiO₂ in den angegebenen Standardformulierungen lassen sich keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher ableiten.

Die bisherigen Beratungsergebnisse und Stellungnahmen aus den Sitzungen der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel konnten für diese Formulierungen bestätigt werden.

3 Ketoconazol in kosmetischen Mitteln

3.1 Bewertung zur möglichen Resistenzentwicklung bei Einsatz von Ketoconazol in kosmetischen Mitteln

Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) hat das BfR unter Hinzuziehung der Kosmetikkommission um eine Risikobewertung von Ketoconazol bei Einsatz in kosmetischen Mitteln gebeten. Anlass war eine an die EU-Kommission gerichtete Korrespondenz eines Mitgliedstaates, in der auf eine mögliche Gefahr der Resistenzbildung hingewiesen wird. Da bisher dieses Azol-Antimykotikum zum Einsatz in kosmetischen Mitteln nicht reguliert ist, ist von der EU-Kommission auf der Basis diverser Gutachten des SCCNFP (12) (13) (14) vorgeschlagen worden, den Einsatz von Ketoconazol in kosmetischen Mitteln auf eine Höchstkonzentration von 2 % (außer in Mundpflegemitteln) zu begrenzen. Weitere Mitgliedstaaten griffen die Einwände auf und äußerten ebenfalls Bedenken gegen die Zulassung eines therapeutisch wirksamen Stoffes, andere befürworteten eine Konzentrationssenkung auf 1 %. Daraufhin wurde eine Anfrage zur möglichen Resistenzentwicklung von Ketoconazol bei Einsatz in kosmetischen Mitteln an die Europäische Arzneimittel Agentur EMEA gerichtet. Die Auswertung des CHMP-Reports (15) durch die vorläufige Kommission für kosmetische Mittel wurde in die Bewertung mit einbezogen.

Die Substanz ist in Darreichungsformen zur dermalen Anwendung apothekenpflichtig und seit 1987 aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Die Einsatzkonzentration beträgt im therapeutischen Bereich ebenfalls 2 % und ist bei verschiedenen Dermatomykosen und Vaginalmykosen wirksam und wird als Breitspektrumantimykotikum eingesetzt. Resistenzentwicklung ist bei topischer Anwendung bisher nicht nachgewiesen worden.

Neuere Anfragen beim Robert Koch-Institut (RKI), dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und institutsintern ergaben keine weiterführenden neueren Erkenntnisse.

Das im Februar 2005 eingereichte Gutachten der EMEA/CHMP (15) geht von dem Ansatz aus, dass Ketoconazol in kosmetischen Mitteln nicht angewendet werden sollte, stützt sich aber fast ausschließlich auf Effekte, die aus der systemischen Anwendung bei immunsupprimierten Patienten mit Organmykosen resultieren. Resistenzentwicklung gegen Azole beim Menschen sind bei schwersten Systemerkrankungen bei Risikopatienten mit Immunsuppression beobachtet worden. In diese Untersuchungen wurden ältere chronisch Kranke, HIV-infizierte, transplantierte bzw. Patienten unter Chemotherapie einbezogen, die einer systemischen Langzeittherapie unterzogen wurden. Bei immunsupprimierten Patienten können in der Regel alle Keime überwachsen. Dies gilt auch für kutane Keime und Pilze. Dabei kann es zu Spontanmutationen bei *Candida albicans*-Stämmen kommen, die dann eine relative Resistenz entwickeln. Diese selektiven *Candida albicans*-Stämme sind den Wildtypen mykologisch unterlegen, so dass keine Gefahr besteht, dass sich diese in der allgemeinen

nicht immunsupprimierten Population ausbreiten. Die Möglichkeit der Resistenzentwicklung ist bei Pilzen anders einzuschätzen als bei bereits bekannter Antibiotika-Resistenz, die an Plasmidübertragung gebunden ist. Dies ist bei Pilzen nicht der Fall und kann somit nicht zu einer infektiösen Resistenzausbreitung führen. Eine Übertragbarkeit auch auf andere Hautspezies wie *Pityrosporum* (Hefepilz, Erreger der Pityriasis versicolor, Kleieflechte) ist nicht zu erwarten.

Vermutlich ist beabsichtigt, Ketoconazol im kosmetischen Bereich epikutan (auf der Haut) anzuwenden. Eine systemische oder intrakutane Wirkung wird nicht angestrebt und kann auch ausgeschlossen werden, da Ketoconazol die Hornschicht der Haut nur in sehr geringem Maße penetriert. Vom BfR und der vorläufigen Kommission für Kosmetische Mittel wird das Argument (15) nicht geteilt, dass durch die Anwendung als kosmetisches Mittel ein wertvolles Therapeutikum für immunsupprimierte Patienten verloren ginge. Seitens der Kommission bestehen berechtigte Zweifel, ob Ketoconazol aus der älteren Generation der Imidazol-Derivate noch systemisch oral oder intravenös eingesetzt wird, da Ketoconazol in therapeutischen Dosierungen systemisch verabreicht lebertoxisch ist.

Die klassische Indikation für Ketoconazol ist der Einsatz als Dermatikum zur topischen Anwendung bei diagnostisch gesicherten Dermatomykosen (seborrhoisches Ekzem und Pityriasis versicolor oder Pityriasis simplex capillitii). Dabei handelt es sich nicht um lebensbedrohliche Erkrankungen.

Befürchtungen einer möglichen Resistenzentwicklung beim Einsatz von Azolen und Antibiotika in Pflanzenschutzmitteln werden von verschiedenen Seiten geäußert. Eine entsprechende Anfrage des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur „Problematik der Entwicklung von Resistenzen humaner Mykosen gegenüber Azol-Antimykotika und eventueller Wechselwirkungen mit den als Fungizid eingesetzten Pflanzenschutzmitteln“ ist u.a. in einer ausführlichen Stellungnahme vom 07.06.2001 institutsübergreifend beantwortet worden (RKI, FB 7 des BgVV). Der Bericht ist auf der BfR-Internetseite veröffentlicht(16).

Auf der 61. Sitzung der Expertengruppe für kosmetische Mittel im Jahre 2000 wurde diese Problematik beraten und ausführlich diskutiert. Eine Unwirksamkeit durch Resistenzbildung bei topischer Anwendung ist zu diesem Zeitpunkt klinisch nicht beobachtet worden. Eine Resistenzentwicklung bei Anwendung auf der Haut scheint auch unwahrscheinlich, da die Anwendungskonzentration sehr hoch ist. Sie liegt um den Faktor 500 über der minimalen Hemmkonzentration (MHK), so dass alle Stämme abgetötet werden sollten.

Generell Unbehagen bereitet der Aspekt, dass ein Dermotherapeutikum zur topischen Anwendung als Kosmetikum mit gleicher Konzentration vermarktet werden soll. Im Bericht der EMEA (15) werden Bedenken allgemeiner Art geäußert und formuliert, die aus der Erfahrung mit Hochrisikopatienten und der Intensivstation resultieren und auf die Anwendung an der Haut projiziert werden. Er enthält aber keine neuen Aussagen bezüglich möglicher Resistenzbildung bei Anwendung auf der Haut. Neuere Befunde, die den Mechanismus der Resistenzbildung auf der Haut belegen, liegen ebenso wenig vor wie gezielte Untersuchungen zu einem solchen Effekt durch Ketoconazol. Es gibt bisher keine Hinweise, dass bei Anwendung auf der Haut Resistenzen erzeugt werden.

Die Fragen des SCCNFP nach bewiesenen topischen Effekten zur Resistenzentwicklung wurden somit nicht beantwortet. Im Zusammenhang mit kosmetischen Mitteln kann das Dokument der EMEA deshalb nicht herangezogen werden.

Die vorläufige Kommission für Kosmetische Mittel äußert gegen die Anwendung eines Rinse-off-Präparates (Haarshampoo) mit 2 %iger Ketoconazol-Komponente bei vermehrter Schuppenbildung auf der Kopfhaut ohne Krankheitswert keine gesundheitlichen Bedenken.

Bei Konzentrationsabsenkung unter die im therapeutischen Bereich eingesetzte Konzentration ist eine Resistenzbildung zwar weiter unwahrscheinlich, da der Mechanismus als solcher an der Haut bisher nicht beobachtet wurde, jedoch nicht sicher auszuschließen. Untersuchungen dazu liegen nicht vor.

Beweiskräftige Untersuchungen mit Ketoconazol und kutanen Hefepilzkulturen bei Dauerinkubation oder wiederholter Beimpfung mit anschließenden Kontrolluntersuchungen zur möglichen Resistenzentwicklung in vitro und in vivo stehen aus bzw. sind bisher nicht publiziert worden. Auf dringenden Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Antibiotika- bzw. Azol-Resistenz weist das BfR und die Kommission in diesem Zusammenhang nochmals hin.

4 Nagelmodellagen

Das BfR wurde unter Hinzuziehung der Kosmetikkommission vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) gebeten, eine Sicherheitsbewertung von Substanzen vorzunehmen, die zur Herstellung von Nagelmodellagen eingesetzt werden. Verwendet werden hauptsächlich Kunststoffe auf der Basis von Acrylaten wie Ethylmethacrylat (EMA), 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), 3-Hydroxypropylmethacrylat (HPMA), Triethylenglycoldimethacrylat (TEDMA), Tetraethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA), ein Gemisch aus 3 Isomeren (Bis-GMA) und Systeme, die ursprünglich für die Zahnmedizin und Prothesentechnik entwickelt wurden und weltweit als Füllungskunststoffe oder Knochenzemente eingesetzt werden.

Da für diese Stoffe für den Anwendungsbereich „Nagelmodellage“ kaum wissenschaftliches Erkenntnismaterial für eine Risikoeinschätzung vorliegt, hat ein erster Informationsaustausch zu Methoden der Modellierung, der verwendeten Chemikalien und zur Abklärung offener Fragen in der Kommission stattgefunden. Der vorläufige Bericht gibt eine Einführung in die Arbeitstechniken mit den unterschiedlichen Kunststoffsystemen und einen Überblick über die heute zur Modellierung von Fingernägeln verwendeten Stoffe und deren mögliche Risiken.

Nach der Vorbereitung des Naturnagels, u.a. durch Anrauen und Reinigung, kommen hauptsächlich zwei Systeme zur Anwendung:

- 1) **Selbsthärtende Zwei-Komponenten-Systeme/ Pulver-Flüssigkeitsysteme (Acrylics)**
Diese bestehen aus Pulver und Flüssigkeit. Die Flüssigkeit enthält eine Mischung aus dem Monomer Ethylmethacrylat (EMA), weiteren Comonomeren mit Vernetzerfunktion zur Stabilisierung, der Initiatorkomponente bestehend aus N,N-Dimethyl-p-toluidin oder anderen Substanzen (z.B. Barbitursäure-Derivate u.a.) aus dem Dentalbereich. Das Pulver enthält Polymethylmethacrylat (PMMA) als Copolymer in Perlforn. Als zweite Initiatorkomponente wird Dibenzoylperoxid zugesetzt. In der sich anschließenden Redoxreaktion werden mit dem tertiären aromatischen Amin Radikale gebildet. Diese verstärken die Reaktion. Zusätzlich können Pigmente oder Farbstoffe enthalten sein. Durch Mischung von Flüssigkeit und Pulver setzt die Aushärtungsreaktion ein. In Abhängigkeit von der Raumtemperatur dauert der Verarbeitungsprozess ca. 2-3 Minuten bis das Maximum der Reaktion erreicht ist. Die Reaktion verläuft unter starker Geruchsentwicklung durch Verdunstung unter hohem Dampfdruck in die umgebende Atmosphäre, da der Siedepunkt von EMA niedrig ist (ca. 100 °C).

2) Ein-Komponenten Systeme, (Komposite)/ Lichthärtende Gel-Systeme

Lichthärtende Nagelkunststoffe sind eine Weiterentwicklung der lichthärtenden zahnmedizinischen Kompositen. Bei der Verarbeitung ist die Auswahl der Monomere von entscheidender Bedeutung. Eingesetzt werden Methacrylate bzw. Acrylate in Form von trifunktionellen Verbindungen mit hohen Molmassen von ca. 300 bis 5.000 g/mol. Zusätzlich benötigt man anorganische bzw. organische Füllstoffe (Polyamidtextilfasern) zur Stabilisierung des Nagels. In der Regel wird nanopartikuläres pyrogenes SiO₂ (20 nm) eingesetzt. Die lichthärtenden Produkte lassen sich als Gele in Schichten gut aufbauen und erlauben ein ästhetisches Arbeiten. Volumenschrumpfung wird vermieden. Zugesezt werden Photoinitiatoren, die sich bei Licht der Wellenlänge von 370-410 nm zersetzen. Als Photoinitiatoren können Phosphorverbindungen wie Acylphosphine oder Ketone eingesetzt werden. Um den Zersetzungsprozess zu starten, werden Lichtgeräte benötigt, die Licht dieser Wellenlänge emittieren. Die Lichtgeräte sind abgeschirmt, um Augenkontakt zu vermeiden. Die Gefahr von möglichen Hautschäden ist unwahrscheinlich, da die Lampen mit schwacher Leistung arbeiten (9 Watt). Die Aushärtung wird nach der Zersetzung der Initiatoren gestartet. Die Prozesse verlaufen exotherm bei Temperaturen von ca. 60 °C. Der Aushärtungsprozess ist nach 2-3 Minuten abgeschlossen, obwohl die Reaktion bereits nach 30-45 s beendet ist. Ein Sicherheitsabstand von 1,5 Minuten wird hinzugerechnet, um optimale Festigkeit und Haftung des Nagels zu gewährleisten.

Dermale Verträglichkeit

Zum Nachweis einer hautirritierenden Wirkung bzw. einer Kontaktallergie von gängigen lichthärtenden Nagelmodellageprodukten am Menschen wurde ein Epikutantest mit einmaliger Anwendung an 50 Probanden durchgeführt, der bisher noch nicht publiziert ist. In die Prüfung eingeschlossen waren hautgesunde und hautempfindliche Probanden sowie Atopiker. Das Produkt wurde auf Pflaster aufgetragen, ausgehärtet und auf der Rückenhaut fixiert. Weder nach 24 noch nach 72 Stunden konnten irritative Effekte nachgewiesen werden. Auch ließ sich bei diesem Test keine allergische Hautreaktion durch Inhaltsstoffe des Produktes auslösen. Eine Testung bei wiederholter Anwendung unter Okklusivbedingungen sowie auf Fingernägeln wurde nicht durchgeführt.

Allergisierungspotenzial der Nagelkunststoffe

Für dieses Anwendungsgebiet ist das Auftreten von Kontaktallergien sehr selten. Zur Zeit werden pro Jahr 2-3 Nebenwirkungsfälle (Kontaktallergien) gemeldet. Die FDA berichtet im Durchschnitt über zehn Fälle pro Jahr. Untersuchungen zu Kontaktallergien bei Zahntechnikern und Patienten liegen für eine Anzahl von Zahnfüllungskunststoffen vor. Stark positive Reaktionen waren bei Zahntechnikern für Dibenzoylperoxid (9,8 %), Methylmethacrylat (9,5 %) zu verzeichnen. Bei Patienten lag die Allergisierungsrate für diese Stoffe niedriger (5,1 und 1,8 %) (17).

Allgemeine Sicherheitsbewertung und Modellagesysteme im Vergleich

Die am häufigsten eingesetzten Kunststoffe sind seit ca. 20 Jahren am Markt und werden in großen Mengen in der Regel an professionelle Nagelstudios abgegeben. Für diese Stoffe liegen zur Anwendung am Menschen Untersuchungen zur Analytik und Toxikologie vor, hauptsächlich aus den ursprünglichen Einsatzgebieten der Dentalmedizin und Prothesentechnik sowie der Chirurgie. Vergleichbare Untersuchungen zur Anwendung bei Nagelmodellagen liegen nicht vor.

Vergleicht man die Anwendungssysteme untereinander, so gilt für die Verarbeitung von Pulver-Flüssigkeitssystemen

- eine Anmischung ist notwendig,

- die Verarbeitungszeit ist kurz,
- die Kunststoffe werden nicht sehr fest, sind spröde und wenig elastisch,
- der Verarbeitungsprozess verläuft unter starker Geruchsbildung, Inhalation ist möglich, eine Abzugshaube wird benötigt,
- die Entfettung der Haut sowie Reizung von Haut und Schleimhaut ist möglich,
- die Flüssigkeit ist brennbar, besondere Transportvorschriften sind einzuhalten,
- sie unterliegen der Gefahrstoffverordnung.

Lichthärtende Gele

- sind sofort gebrauchsfertig,
- besitzen eine große Festigkeit, sind nicht spröde und nagelähnlich elastisch,
- die dermale Verträglichkeit ist untersucht,
- der Verarbeitungsprozess verläuft geruchlos, eine mögliche Inhalation ist nicht gegeben,
- eine UV-A-Lichtquelle zur Aushärtung ist notwendig,
- sie sind nicht brennbar,
- spezielle Lager- und Transportvorschriften sind nicht vorgeschrieben,
- die Entsorgung ist einfach zu handhaben.

Allgemeines Gefährdungspotenzial

Die vorläufige Risikoeinschätzung stützt sich ausschließlich auf Untersuchungen und Ergebnisse aus der Zahnmedizin, Prothesentechnik und Chirurgie. Nach erster Beratung stellen sich für die Kommission zwei Risikogruppen dar: Exponiert sind zum einen die professionellen Anwender in den Nagelstudios, zum anderen die Endverbraucher.

Klärungsbedarf besteht weiterhin zu Fragen möglicher gesundheitlicher Gefährdung des Anwenders und des Fachpersonals bei Herstellung der Nägel, z.B. durch mögliche Penetration durch die Nagelplatte, Inhalation des Pulvers beim Mischungsprozess sowie durch Hautkontakt, Nagelpflege und Feilen der künstlichen Nägel. Zum anderen könnte die Flüchtigkeit der Substanzen bei der Verarbeitung ein mögliches Gefahrenpotenzial bergen. Da die Räumlichkeiten meist beengt sind, können die schnell flüchtigen Substanzen in hohen Konzentrationen durch das Personal und die Anwender inhaliert werden, so dass die inhalative Exposition berücksichtigt werden muss. Aus Untersuchungen bei Ratten ist bekannt, dass die Substanzen neurotoxische Eigenschaften aufweisen können. Deshalb sind gesundheitliche Risiken für die Anwender und das Personal zur Zeit nicht auszuschließen.

Von den Kommissionsmitgliedern wird darauf hingewiesen, dass keine spezifischen Untersuchungen zum Sensibilisierungspotenzial der Werkstoffe bei der Modellierung vorliegen. Auch epidemiologische Erhebungen liegen trotz des weltweiten Einsatzes und Verbrauchs großer Mengen (USA und Europa) nicht vor.

Obwohl noch wesentliche Fragen offen geblieben sind, kommt die Kommission nach ihrer ersten Beratung zu dem vorläufigen Ergebnis, dass

- bei Anwendung durch professionell geschultes Personal und bei Einhaltung der Arbeitsschutzvorschriften die Produkte als sicher angesehen werden können.
- eine Gefährdung bei Verwendung moderner lichthärtender Gele durch geschultes professionelles Personal unter Beachtung der Gebrauchsanweisungen und der Arbeitshygiene zur Zeit nicht besteht.
- Kontaktallergien selten beobachtet werden.
- auch Pulver-Flüssigkeitssysteme bei erhöhter Arbeitssorgfalt, ausreichender Frischluftzufuhr und besonderer Beachtung der Arbeitshygiene als sicher angesehen werden können.

Eine gesundheitliche Gefährdung der Verbraucher kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, wenn diese Produkte in großen Mengen an den nichtgeschulten Endverbraucher zum Eigenbedarf abgegeben werden. Zur Risikominimierung für den Endverbraucher könnte deshalb in Erwägung gezogen werden, durch entsprechende Kennzeichnungen und Anwendungsinformationen auf mögliche Risiken bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch hinzuweisen.

Literatur

- (1) COLIPA–Empfehlung Nr. 13: Anwendungshinweise bei Sonnenschutzmitteln. Deutsche Übersetzung/IKW, März 2004
- (2) The SCCNFP'S Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 5th Revision, Okt 2003, Auszug, S. 72-78
- (3) Dubbert W: Nanotechnologie – Risiken oder Chancen? UMID 3/2004, UBA, S. 16-19
- (4) Possible adverse health, environmental and safety impacts: Nanoscience and nanotechnologies, July 2004, S. 35-50
- (5) Oberdörster G. et al: Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain. *Inhalation Toxicology*, 2004, 16: 437-445,
- (6) SCCP: Request for a scientific opinion: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products, Juni 2005
- (7) SCCNFP/0649/03: Opinion concerning ZINC OXIDE, Colipa n^o S 76, Adopted by the SCCNFP during the 24th plenary meeting of 24-25 June 2003
- (8) Weigmann, Lademann, v. Pelchrzim, Meffert, Sterry: Quantitative Bestimmung des Penetrationsverhaltens von Sonnenschutz- und Arzneimitteln in Relation zum realen Hornschichtprofil. *Akt Dermatol*, 2000, 26; 138-141
- (9) Lademann, Weigmann, Rickmeyer, Barthelmes, Schaefer, Mueller, Sterry: Penetration of Titanium Dioxide, 1999
- (10) Lademann, Otberg, Richter, Jacobi, Schaefer, Blume-Peytavi, Sterry: Follikuläre Penetration. *Hautarzt*, 2003, 54:321-323
- (11) Hostynek, Maibach: Tin, Zinc and Selenium: Metals in Cosmetics and Personal Care Products, 32/*Cosmetics and Toiletries magazine*, Sept. 2002, Vol. 117, Nr. 9/
- (12) SCCNFP: Opinion concerning Ketoconazole adopted by the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers during the plenary of 23 June 1999
- (13) SCCNFP/0601/02, final: Opinion concerning Ketoconazole, adopted by the SCCNFP during the 21th Plenary Meeting of 17 September 2002
- (14) SCCNFP/0706/03, final, Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers concerning Azole Antimycotic Re-

sistance, adopted by the SCCNFP during the 24th Plenary Meeting of 24-25 June 2003

- (15) 05/ENTR/COS/27: Ketoconazole Request from DG Enterprise for a CHMP Opinion on various questions, CHMP Report, London, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/62096/2005, 17 February 2005
- (16) Problematik der Entwicklung von Resistenzen humaner Mykosen gegenüber Azol-Antimykotika und eventueller Wechselwirkungen mit den als Fungizid eingesetzten Pflanzenschutzmitteln, Bericht des BgVV vom 07.06.2001
http://www.bfr.bund.de/cm/218/problematik_der_entwicklung_von_resistenzen_humaner_mykosen_gegenueber_azol_antimykotika.pdf
- (17) Gebhardt, M, Geier J et al: Kontaktallergie auf Prothesenkunststoffe und Differentialdiagnostik der Prothesenintoleranz. Dtsch Zahnärztl Z 51, 395-397, 1996